

Requested Patent: DE3843892A1

Title:

OXIDATION HAIR DYE COMPOSITION CONTAINING DIAMINOPYRAZOL
DERIVATIVES AND NEW DIAMINOPYRAZOL DERIVATIVES ;

Abstracted Patent: US5061289 ;

Publication Date: 1991-10-29 ;

Inventor(s):

CLAUSEN THOMAS (DE); KERN UTE (DE); NEUNHOEFFER HANS (DE) ;

Applicant(s): WELLA AG (DE) ;

Application Number: US19900573173 19900802 ;

Priority Number(s): DE19883843892 19881224 ;

IPC Classification: A61K7/13; C07C211/00 ;

Equivalents: BR8907273, EP0375977, B1, ES2063101T, WO9007504 ;

ABSTRACT:

PCT No. PCT/EP89/01449 Sec. 371 Date Aug. 2, 1990 Sec. 102(e) Date Aug. 2, 1990 PCT Filed Nov. 30, 1989 PCT Pub. No. WO90/07504 PCT Pub. Date Jul. 12, 1990. Composition for the oxidative dyeing of hair based on a combination of developer substances and coupler substances contains, as developer substance, a diaminopyrazol of the general formula (I), (I) wherein R1, R2 and R4 are identical or different and designate hydrogen, alkyl with 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl with 2 to 4 carbon atoms, benzyl or phenyl, and R3 is hydrogen, alkyl with 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl with 2 to 4 carbon atoms, with the proviso that the amino groups are in 3,4 or 4,5 position, or its physiologically tolerated, water-soluble salt, new diaminopyrazol derivatives of the above general formula I are also described herein in which R1 is methyl or benzyl and the R2 and R4 are either benzyl, phenyl, hydrogen, alkyl with 1 to 4 carbon atoms or hydroxyalkyl with 2 to 4 carbon atoms and R3 is either hydrogen, alkyl with 1 to 4 carbon atoms or hydroxyalkyl with 2 to 4 carbon atoms. The compounds of formula I are developer substances which are very favorably tolerated physiologically and enable brilliant hair coloring of great depth of color in the red range.

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3843892 A1

⑳ Aktenzeichen: P 38 43 892.5
㉑ Anmeldetag: 24. 12. 88
㉒ Offenlegungstag: 28. 6. 90

⑤ Int. Cl. 5:
C07D 231/38
A 61 K 7/13
// D06P 3/08, 1/32,
C09B 11/04, 51/00,
1/16

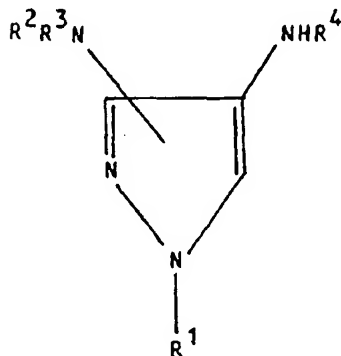
DE 3843892 A1

㉓ Anmelder:
Wella AG, 6100 Darmstadt, DE

㉔ Erfinder:
Clausen, Thomas, Dr., 6146 Alsbach, DE; Kern, Ute,
6100 Darmstadt, DE; Neunhoffer, Hans, Prof. Dr.,
6109 Mühlthal, DE

⑤4 Oxidationshaarfärbemittel mit einem Gehalt an Diaminopyrazolderivaten und neue Diaminopyrazolderivate

Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis einer Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination, welche als Entwicklersubstanz ein Diaminopyrazolderivat der allgemeinen Formel (I)



(I),

unter der Voraussetzung, daß die Aminogruppen in 3,4- oder 4,5-Stellung stehen, oder dessen physiologisch verträgliche wasserlösliche Salze enthält, sowie neue Diaminopyrazolderivate. Die Verbindungen der Formel (I) stellen physiologisch sehr gut verträgliche Entwicklersubstanzen dar, welche brillante Haarfärbungen von hoher Farbtiefe im Rotbereich ermöglichen.

in der R¹, R² und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten sowie R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

DE 3843892 A1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis von 3,4- oder 4,5-Diaminopyrazolderivaten als Entwicklersubstanz sowie neue 3,4- oder 4,5-Diaminopyrazolderivate.

Auf dem Gebiet der Haarfärbung haben Oxidationsfarbstoffe eine wesentliche Bedeutung erlangt. Die Färbung entsteht hierbei durch Reaktion bestimmter Entwicklersubstanzen mit bestimmten Kupplersubstanzen in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels.

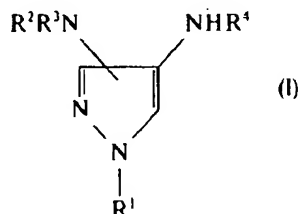
Als Entwicklersubstanzen werden insbesondere 2,5-Diaminotoluol, 2,5-Diaminophenylethylalkohol, p-Aminophenol und 1,4-Diaminobenzol eingesetzt. Von den vorzugsweise verwendeten Kupplersubstanzen sind Resorcin, 4-Chlorresorcin, 1-Naphthol, 3-Aminophenol, 5-Amino-2-methylphenol und Derivate des m-Phenylendiamins zu nennen.

An Oxidationsfarbstoffe, die zur Färbung menschlicher Haare verwendet werden, sind zahlreiche besondere Anforderungen gestellt. So müssen sie in toxikologischer und dermatologischer Hinsicht unbedenklich sein und Färbungen in der gewünschten Intensität ermöglichen. Ferner wird für die erzielten Haarfärbungen eine gute Licht-, Dauerwell-, Säure- und Reibechtheit gefordert. Auf jeden Fall aber müssen solche Haarfärbungen ohne Einwirkung von Licht, Reibung und chemischen Mitteln über einen Zeitraum von mindestens 4 bis 6 Wochen stabil bleiben. Außerdem ist es erforderlich, daß durch Kombinationen geeigneter Entwickler- und Kupplerkomponenten eine breite Palette verschiedener Farbnuancen erzeugt werden kann. Zur Erzielung natürlicher und besonders modischer Nuancen im Rotbereich wird vor allem 4-Aminophenol, allein oder im Gemisch mit anderen Entwicklersubstanzen, in Kombination mit geeigneten Kupplersubstanzen eingesetzt.

Gegen den für den Rotbereich der Farbskala bisher hauptsächlich eingesetzten Entwickler 4-Aminophenol wurden in letzter Zeit Bedenken in bezug auf die physiologische Verträglichkeit erhoben, während die in neuerer Zeit empfohlenen Entwicklersubstanzen, wie zum Beispiel Pyrimidinderivate, in färberischer Hinsicht nicht völlig zufriedenstellen können. Die in der DE-OS 21 60 317 beschriebenen Pyrazolderivate, wie zum Beispiel das 3-Amino-1-phenyl-2-pyrazolon-5, färben Haare nur in sehr geringen, für die Haarfärbepaxis unbrauchbaren, Farbtiefen an.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Oxidationshaarfärbemittel auf der Basis einer Entwicklersubstanz/Kupplersubstanz-Kombination zur Verfügung zu stellen, in dem eine Entwicklersubstanz für den Rotbereich enthalten ist, welche physiologisch sehr gut verträglich ist und mit üblichen Kupplersubstanzen das Haar in brillanten roten Farbtönen mit einer hohen Farbtiefe färbt.

Hierzu wurde nun gefunden, daß durch ein Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis einer Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination, welche als Entwicklersubstanz ein Diaminopyrazol der allgemeinen Formel (I)



in der R^1 , R^2 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, sowie R^3 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, unter der Voraussetzung, daß die Aminogruppen in 3,4- oder 4,5-Stellung stehen, oder dessen physiologisch verträgliche, wasserlösliche Salze enthält, die gestellte Aufgabe in hervorragender Weise gelöst wird.

In dem Haarfärbemittel sollen die Entwicklersubstanzen der Formel (I), von denen das 3(5),4-Diaminopyrazol, das 4,5-Diamino-1-methylpyrazol sowie das neue 4,5-Diamino-1-benzylpyrazol bevorzugt sind, in einer Menge von etwa 0,01 bis 3,0 Gewichtsprozent, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 2,5 Gewichtsprozent, enthalten sein.

Obwohl die vorteilhaften Eigenschaften der hier beschriebenen neuen Entwicklersubstanzen es nahelegen, diese als alleinige Entwicklersubstanz zu verwenden, ist es selbstverständlich auch möglich, die Entwicklersubstanzen der Formel (I) gemeinsam mit bekannten Entwicklersubstanzen, wie zum Beispiel 1,4-Diaminobenzol, 2,5-Diaminotoluol oder 2,5-Diaminophenylethylalkohol, einzusetzen.

Als Kupplersubstanzen kommen als Bestandteil des hier beschriebenen Haarfärbemittels vorzugsweise Resorcin, 4-Chlorresorcin, 4,6-Dichlorresorcin, 2-Methylresorcin, 2-Amino-4-(2'-hydroxyethyl)amino-anisol, 2,4-Diaminobenzylalkohol, 2,4-Diaminophenylethylalkohol, m-Phenylendiamin, 5-Amino-2-methylphenol, 2,4-Diaminophenoxyethanol, 4-Amino-2-hydroxyphenoxyethanol, 1-Naphthol, 3-Aminophenol, 3-Amino-2-methylphenol, 4-Hydroxy-1,2-methylenedioxybenzol, 4-Amino-1,2-methylenedioxybenzol, 4-(2'-Hydroxyethyl)amino-1,2-methylenedioxybenzol, 2,4-Diamino-phenetol, 2,4-Diamino-5-methylphenetol, 4-Hydroxyindol, 3-Amino-5-hydroxy-2,6-dimethoxy-pyridin und 3,5-Diamino-2,6-dimethoxy-pyridin in Betracht.

Die Kuppler- und Entwicklersubstanzen können in dem Haarfärbemittel jeweils einzeln oder im Gemisch miteinander enthalten sein.

Die Gesamtmenge der in dem hier beschriebenen Haarfärbemittel enthaltenen Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination beträgt 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent, wobei eine Menge von 0,5 bis 4,0 Gewichtsprozent,

bevorzugt ist.

Die Entwicklerkomponenten werden im allgemeinen in etwa äquimolaren Mengen, bezogen auf die Kupplerkomponenten, eingesetzt. Es ist jedoch nicht nachteilig, wenn die Entwicklerkomponente diesbezüglich in einem gewissen Überschuß oder Unterschuß vorhanden ist.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Haarfärbemittel zusätzlich andere Farbkomponenten, beispielsweise 6-Amino-2-methyl-phenol und 2-Amino-5-methyl-phenol, sowie ferner übliche direktziehende Farbstoffe, zum Beispiel Triphenylmethanfarbstoffe wie Diamond Fuchsin (C. I. 42 510) und Leather Ruby HF (C. I. 42 520), aromatische Nitrofarbstoffe wie 2-Nitro-1,4-diaminobenzol, 2-Amino-4-nitrophenol, 2-Amino-5-nitrophenol, 2-Amino-4,6-dinitrophenol, 2-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol und 2-Methylamino-5-bis-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol, Azofarbstoffe wie Acid Brown 4 (C. I. 14 805) und Dispersionsfarbstoffe wie beispielsweise 1,4-Diaminoanthrachinon und 1,4,5,8-Tetraaminoanthrachinon enthalten. Die Haarfärbemittel können diese Farbkomponenten in einer Menge von etwa 0,1 bis 4,0 Gewichtsprozent enthalten.

Selbstverständlich können die Kuppler- und Entwicklersubstanzen sowie die anderen Farbkomponenten, sofern es Basen sind, auch in Form der physiologisch verträglichen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, beziehungsweise — sofern sie aromatische OH-Gruppen besitzen — in Form der Salze mit Basen, zum Beispiel als Alkaliphenolate, eingesetzt werden.

Darüber hinaus können in dem Haarfärbemittel noch weitere übliche kosmetische Zusätze, beispielsweise Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Thioglykolsäure oder Natriumsulfit, sowie Parfümöle, Komplexbildner, Netzmittel, Emulgatoren, Verdicker und Pflegestoffe enthalten sein.

Die Zubereitungsform des neuen Haarfärbemittels kann beispielsweise eine Lösung, insbesondere eine wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösung, sein. Die besonders bevorzugten Zubereitungsformen sind jedoch eine Creme, ein Gel oder eine Emulsion.

Ihre Zusammensetzung stellt eine Mischung der Farbstoffkomponenten mit den für solche Zubereitungen üblichen Zusätzen dar.

Übliche Zusätze in Lösungen, Cremes, Emulsionen oder Gelen sind zum Beispiel Lösungsmittel wie Wasser, niedere aliphatische Alkohole, beispielsweise Ethanol, Propanol, Isopropanol, Glycerin, oder Glykole wie 1,2-Propylenglykol, weiterhin Netzmittel oder Emulgatoren aus den Klassen der anionischen, kationischen, amphoteren oder nichtionogenen oberflächenaktiven Substanzen wie Fettalkoholsulfate, oxethylierte Fettalkoholsulfate, Alkylsulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Alkyltrimethylammoniumsalze, Alkylbetaine, oxethylierte Fettalkohole, oxethylierte Nonylphenole, Fettsäurealkanolamide, oxethylierte Fettsäureester, ferner Verdicker wie höhere Fettalkohole, Stärke, Cellulosederivate, Vaseline, Paraffinöl und Fettsäuren sowie außerdem Pflegestoffe wie kationische Harze, Lanolinderivate, Cholesterin, Pantothensäure und Betain. Die erwähnten Bestandteile werden in den für solche Zwecke üblichen Mengen verwendet, zum Beispiel die Netzmittel und Emulgatoren in Konzentrationen von etwa 0,5 bis 30 Gewichtsprozent, die Verdicker in einer Menge von etwa 0,1 bis 25 Gewichtsprozent und die Pflegestoffe in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent.

Je nach Zusammensetzung kann das erfindungsgemäße Haarfärbemittel schwach sauer, neutral oder alkalisch reagieren. Insbesondere weist es einen pH-Wert von 0,8 bis 11,5 auf, wobei die Einstellung vorzugsweise mit Ammoniak erfolgt. Es können aber auch organische Amine, zum Beispiel Monoethanolamin und Triethanolamin, oder auch anorganische Basen wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid Verwendung finden.

Für die Anwendung zur oxidativen Färbung von Haaren vermischt man das vorstehend beschriebene Haarfärbemittel unmittelbar vor dem Gebrauch mit einem Oxidationsmittel und trägt eine für die Haarfärbebehandlung ausreichende Menge, je nach Haarfülle, im allgemeinen etwa 60 bis 200 g, dieses Gemisches auf das Haar auf.

Als Oxidationsmittel zur Entwicklung der Haarfärbung kommen hauptsächlich Wasserstoffperoxid oder dessen Additionsverbindungen an Harnstoff, Melamin oder Natriumborat in Form einer 3- bis 12%igen, vorzugsweise 6%igen, wäßrigen Lösungen in Betracht. Wird eine 6%ige Wasserstoffperoxid-Lösung als Oxidationsmittel verwendet, so beträgt das Gewichtsverhältnis zwischen Haarfärbemittel und Oxidationsmittel 5 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise jedoch 1 : 1. Größere Mengen an Oxidationsmittel werden vor allem bei höheren Farbstoffkonzentrationen im Haarfärbemittel oder wenn gleichzeitig eine stärkere Bleichung des Haares beabsichtigt ist, verwendet. Man läßt das Gemisch bei 15 bis 50 Grad Celsius etwa 10 bis 45 Minuten lang, vorzugsweise 30 Minuten lang, auf das Haar einwirken, spült sodann das Haar mit Wasser aus und trocknet es. Gegebenenfalls wird im Anschluß an diese Spülung mit einem Shampoo gewaschen und eventuell mit einer schwachen organischen Säure, wie zum Beispiel Zitronensäure oder Weinsäure, nachgespült. Anschließend wird das Haar getrocknet.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Entwicklersubstanzen ist zum Teil bekannt. So wird zum Beispiel das 3(5),4-Diaminopyrazol¹⁾ und das 4,5-Diamino-1-methylpyrazol²⁾ in der Literatur beschrieben: 1) H. Dorn et al., Liebigs Ann. Chem. 707 (1967) 141 — 146; 2) H. Dorn et al., Liebigs Ann. Chem. 717 (1968) 118 — 123.

3,4- und 4,5-Diamino-1-methylpyrazol lassen sich aus dem in Literatur 1) beschriebenen 3(5)-Amino-4-nitropyrazol durch Alkylierung und anschließende Reduktion darstellen.

Die neuen Verbindungen der nachfolgenden Formeln (II) und (III) sowie das neue 3,4-Diamino-1-methylpyrazol können auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden: 3,4-Diamino-1-benzylpyrazol läßt sich analog der oben beschriebenen Methylverbindungen durch Benzylierung und nachfolgende Reduktion darstellen. Das 4,5-Diamino-1-benzylpyrazol wird aus dem 5-Amino-1-benzylpyrazol (H. Dorn et al., Chem. Ber. 101 (1968) 3265 — 3277) durch Nitrosierung und anschließende Reduktion hergestellt.

Die an den Aminogruppen alkylierten Derivate lassen sich alle, wie in den Beispielen beschrieben, durch Alkylierung der intermediär gebildeten Aminonitropyrazole und nachfolgende Reduktion der Nitrogruppen darstellen.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) sind durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen erhältlich.

Die Entwicklersubstanzen der Formel (I) sollen in dem Haarfärbemittel entweder als freie Basen oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure oder Zitronensäure, eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel (I) sind gut in Wasser löslich, sie weisen außerdem eine ausgezeichnete Lagerstabilität, insbesondere als Bestandteil der hier beschriebenen Haarfärbemittel auf.

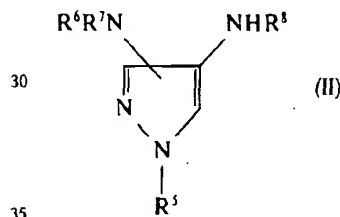
Das erfindungsgemäße Haarfärbemittel mit einem Gehalt an 3,4- oder 4,5-Diaminopyrazolderivaten als Entwicklersubstanzen ermöglicht Haarfärbungen mit ausgezeichneter Farbechtheit, insbesondere was die Licht-, Wasch- und Reibechtheit anbetrifft, und die Haarfärbungen lassen sich mit Reduktionsmitteln wieder abziehen.

Von besonderer Bedeutung ist weiterhin der durch die Verwendung der 3,4- oder 4,5-Diaminopyrazole in dem Haarfärbemittel gemäß vorliegender Anmeldung in toxikologischer und dermatologischer Hinsicht erzielte Fortschritt. So sind die Verbindungen 3(5),4-Diaminopyrazol und 4,5-Diamino-1-methylpyrazol nicht mutagen.

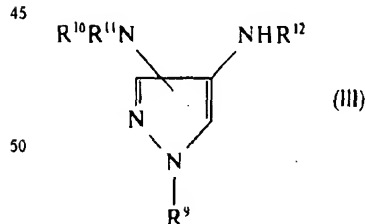
Hinsichtlich der färberischen Eigenschaften bieten die erfindungsgemäßen Haarfärbemittel Möglichkeiten, die weit über einen Ersatz der üblicherweise verwendeten 4-Aminophenole hinausgehen. So lassen sich brillante Rottöne mit außerordentlicher Farbtiefe erzeugen, wie sie mit den gängigen Farbkomponenten nicht zu erzielen sind. Neben dieser Anwendung im hochmodischen Bereich können aber auch durch die Verwendung in Kombination mit geeigneten Kupplungskomponenten natürliche Farbtöne erzeugt werden, ohne daß eine weitere Entwicklungskomponente vom Typ der p-Phenylendiamine erforderlich wäre.

Die sehr guten färberischen Eigenschaften der Haarfärbemittel gemäß der vorliegenden Anmeldung zeigen sich weiterhin darin, daß diese Mittel eine Anfärbung von ergrauten, chemisch nicht vorgeschädigten Haaren problemlos und mit guter Deckkraft ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind ferner neue Diaminopyrazolderivate, wie 3,4-Diamino-1-methylpyrazol, weiterhin Diaminopyrazolderivate der allgemeinen Formel (II)



in der R^5 ein Benzylrest ist, R^6 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten und R^7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, unter der Voraussetzung, daß die Aminogruppen in 3,4- oder 4,5-Stellung stehen, wobei insbesondere 4,5-Diamino-1-benzylpyrazol, 3,4-Diamino-1-benzylpyrazol, 4-Amino-1-benzyl-3-(2'-hydroxyethyl)amino-pyrazol und 4-Amino-1-benzyl-3-benzylaminopyrazol zu nennen sind, sowie ferner diaminopyrazolderivate der allgemeinen Formel (III)



in der R^9 ein Methylrest ist, R^{10} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten und R^{11} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, unter der Voraussetzung, daß die Aminogruppen in 3,4- oder 4,5-Stellung stehen und mindestens einer der Reste R^{10} bis R^{12} von Wasserstoff verschieden ist, wobei insbesondere 4-Amino-1-methyl-3-methylaminopyrazol und 4-Amino-1-methyl-5-N,N-dimethylaminopyrazol genannt werden.

In den nachstehenden Beispielen soll der Gegenstand der Erfindung näher erläutert werden, ohne ihn auf die Beispiele zu beschränken.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1: Synthese von 3,4-Diamino-1-benzylpyrazol

Stufe 1: Umsetzung von 3(5)-Amino-4-nitropyrazol mit Benzylbromid

1,00 g (7,80 mmol) 3(5)-Amino-4-nitropyrasol werden in 30 ml absolutem Dioxan mit 187 mg (7,80 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung werden zu der Reaktionsmischung 1,33 g (7,80 mmol) Benzylbromid zuge tropft und das Gemisch wird 17 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Sodann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol/Ether (8 : 1) aufgetrennt.

5

1. Fraktion:

Man erhält ein braunes Öl, das im Kugelrohr bei 220 Grad Celsius/0,05 Torr destilliert wurde und nach Behandlung mit einem Gemisch aus Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert.

10

Ausbeute:

430 mg (17,9 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-benzylamino-4-nitropyrasol als leuchtend gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 76 Grad Celsius (Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff).

15

60-MHZ-¹H-NMR (CDCl₃):

δ = 7,71 (s; 1 H)

7,28 (s; 10 H)

6,12 (s; 1 H; mit D₂O austauschbar)

5,03 (s; 2 H)

4,55–4,48 ppm (d; 2 H; J = 6 Hz; -NH-CH₂-)

20

Für dieses und alle folgenden NMR-Spektren gilt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

25

MS (70 eV): m/e (Prozent) = (308; M⁺), 290 (15), 105 (24) 91 (100), 55 (24).

Für dies und alle folgenden Massenspektren gilt: Die relative Intensität der Molekülfragmente wird in Prozent angegeben, wobei das Molekülfragment mit der größten Intensität gleich 100 Prozent gesetzt wird.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 281 (3,90), 373 nm (4,07).

30

C₁₇H₁₆N₄O₂ (308,34)

Berechnet: C 66,22 H 5,23 N 18,17

Gefunden: C 66,40 H 5,31 N 18,18

35

2. Fraktion:

1,33 g (78,1 Prozent der Theorie) 3-Amino-1-benzyl-4-nitropyrasol als gelbe Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 140 Grad Celsius (Ether).

40

60-MHZ-¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 8,59 (s; 1 H)

7,28 (s; 5 H)

6,18 (s; 2 H; mit D₂O austauschbar)

5,09 ppm (s; 2 H)

45

MS (70 eV): m/e (Prozent) = 218 (82, M⁺), 201 (6), 91 (100), 65 (35).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 278 (3,89), 343 nm (3,72).

50

C₁₀H₁₀N₄O₂ (218,20)

Berechnet: C 55,05 H 4,62 N 25,68

Gefunden: C 54,80 H 4,47 N 25,73

Stufe 2: Reduktion von 3-Amino-1-benzyl-4-nitropyrasol

55

1,00 g (4,58 nmol) 1-Benzyl-3-amino-4-nitropyrasol werden in 100 ml absolutem Methanol mit katalytischen Mengen Palladium/Kohlenstoff (10-prozentig) bei Raumtemperatur und 50 bar hydriert. Nach 17 Stunden ist die Hydrierung beendet und durch die filtrierte Lösung wird 5 Minuten lang Chlorwasserstoffgas geleitet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer im Vakuum auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeeengt und dann solange mit Essigester versetzt, bis ein Niederschlag ausfällt, der anschließend aus Essigester/Methanol umkristallisiert wird.

60

Ausbeute:

980 mg (76,6 Prozent der Theorie) 3,4-Diamino-1-benzylpyrazol-dihydrochlorid-hydrat als blaßrosa Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 139 Grad Celsius (Essigester/Methanol).

65

60-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 7,51 (s; 1 H)
 7,25 (s; 5 H)
 5 6,82 (s; 8 H; mit D₂O austauschbar)
 5,24 ppm (s; 2 H)

C₁₀H₁₄Cl₂N₄ · H₂O

Berechnet: C 43,02 H 5,77 N 20,06

10 Gefunden: C 43,26 H 5,64 N 20,23

Beispiel 2: Synthese von 4-Amino-1-benzyl-3-benzylaminopyrazol-dihydrochlorid

500 mg (1,62 mmol) 1-Benzyl-3-benzylamino-4-nitropyrazol (Beispiel 1, Stufe 1, Fraktion 1) werden in 20 ml 5
 15 normaler methanolischer Salzsäure mit katalytischen Mengen Palladium/Kohlenstoff bei Raumtemperatur und
 50 bar hydriert. Nach 17 Stunden ist die Hydrierung beendet und es wird 5 Minuten lang Chlorwasserstoffgas
 durch die Lösung geleitet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer im Vakuum auf das halbe Volumen
 eingeeengt und dann so lange mit Essigester versetzt bis ein farbloser Niederschlag ausfällt, der aus Essigester/
 Methanol umkristallisiert wird.

20 Ausbeute:

350 mg (61,5 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-benzyl-3-benzylaminopyrazol-dihydrochlorid als farblose Kri-
 stalle mit einem Schmelzpunkt von 149 Grad Celsius (Essigester/Methanol).

25 60-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 9,10 (s; 5 H; mit D₂O austauschbar)
 7,89 (s; 1 H)
 30 7,18 (s; 10 H)
 5,10 (s; 2 H)
 4,35 ppm (s; 2 H)

C₁₇H₂₀Cl₂N₄ (351,28)

35 Berechnet: C 58,13 H 5,74 N 15,95

Gefunden: C 57,82 H 5,74 N 16,19

Beispiel 3: Synthese von 4-Amino-3-(2'-hydroxyethyl)amino-1-benzylpyrazol

40 Stufe 1: Synthese von N-3-(1-Benzyl-4-nitropyrazolyl) carbaminsäure-β-bromethylester

2,00 g (9,17 mmol) 3-Amino-1-benzyl-4-nitropyrazol werden in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 1,54 g
 (15,4 mmol) Calciumcarbonat versetzt und auf 60 Grad Celsius erhitzt. In die Lösung werden 2,40 g (12,8 mmol)
 Chlorameisensäure-β-bromethylester getropft und das Reaktionsgemisch 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt.
 45 Das Reaktionsgemisch wird filtriert und sodann das Filtrat am Rotationsverdampfer auf das halbe Volumen
 eingedampft. Man erhält blaßgelbe Kristalle, die aus Ether umkristallisiert werden.

Ausbeute:

50 2,31 g (68,2 Prozent der Theorie) N-3-(1-Benzyl-4-nitropyrazolyl) carbaminsäure-β-bromethylester als blaß-
 gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 102 Grad Celsius (Ether).

60-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO):

55 δ = 9,80 (s; 1 H; mit D₂O austauschbar)
 8,90 (s; 1 H)
 7,32 (s; 5 H)
 5,30 (s; 2 H)
 4,50–4,21 (t; 2 H)
 60 3,77–3,50 ppm (t; 2 H)

MS (70 eV): m/e (Prozent) = 370 (6, M⁺, ⁸¹Br), 368 (6; M⁺; ⁷⁹Br), 324 (3; ⁸¹Br), 322 (3; ⁷⁹Br), 231 (3), 91 (100), 65
 (23).

UV(CH₂Cl₂): λ_{max}(log ε) = 279 (3,86), 314 nm sh (3,81).

65 C₁₃H₁₃BrN₄O₄ (369,20)

Berechnet: C 42,29 H 3,55 N 15,18

Gefunden: C 42,23 H 3,28 N 15,22

Stufe 2: Synthese von N-(1-Benzyl-4-nitropirazolyl)oxazolidin-2-on

400 mg (1,10 mmol) N-3-(1-Benzyl-4-nitropirazolyl) carbaminsäure- β -bromethylester werden in 10 ml 4 normaler Natronlauge 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird aus Essigester umkristallisiert.

5

Ausbeute:

260 mg (82,0 Prozent der Theorie) N-(1-Benzyl-4-nitropirazolyl)oxazolidin-2-on als hellgelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 120 Grad Celsius (Essigester).

10

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3):

$\delta = 7,98$ (s; 1 H)

7,29 (s; 5 H)

15

5,18 (s; 2 H)

4,66–4,32 (t; 2 H)

4,15–3,85 ppm (t; 2 H)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 271 nm (3,85).

20

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (288,30)

Berechnet: C 54,16 H 4,20 N 19,43

Gefunden: C 53,96 H 4,17 N 19,55

25

Stufe 3: Synthese von 1-Benzyl-3-(β -hydroxyethyl)amino-4-nitropirazol

100 mg (0,35 mmol) N-(1-Benzyl-4-nitropirazolyl)oxazolidin-2-on werden in 10 ml 5 normaler Natronlauge 4 Stunden lang bei 70 Grad Celsius erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (10 : 1) aufgetrennt.

30

1. Fraktion:

14 mg (13,9 Prozent der Theorie) N-(1-Benzyl-4-nitropirazolyl)oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 120 Grad Celsius (Essigester).

35

2. Fraktion:

72 mg (78,4 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-(β -hydroxyethyl)amino-4-nitropirazol als leuchtend gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 94 Grad Celsius.

40

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3):

$\delta = 7,70$ (s; 1 H)

45

7,32 (s; 5 H)

6,10 ppm (s; 1 H; mit D_2O austauschbar)

5,05 (s; 2 H)

3,98–3,32 (m; 4 H)

2,89–2,60 ppm (t; 1 H; mit D_2O austauschbar).

50

MS (70 eV): m/e (Prozent) = 262 (13; M^+), 231 (63), 218 (13), 91 (100), 65 (22).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 279 (3,89), 370 nm (3,75).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (262,39)

55

Berechnet: C 54,95 H 5,38 N 21,36

Gefunden: C 54,87 H 5,48 N 21,45

Stufe 4: Reduktion von 1-Benzyl-3-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropirazol

250 mg (0,76 mmol) 1-Benzyl-3-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropirazol werden mit 4 ml einer 4,4-prozentigen Lösung von Ameisensäure in Methanol und katalytischen Mengen Palladium/Kohlenstoff (10-prozentig) versetzt. Es wird 48 Stunden lang unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt, sodann der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ.

60

65

60 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3):

$\delta = 8,02$ (s; 4 H; mit D₂O austauschbar)
 7,20 (s; 6 H)
 5,00 (s; 2 H)
 3,90–3,15 ppm (m; 4 H)

5

Beispiel 4: Synthese von 4,5-Diamino-1-methylpyrazoliumhydrogensulfat-hydrat

Stufe 1: Synthese von 3- und 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol

10 Zu 2,00 g (15,6 mmol) 3(5)-Amino-4-nitropyrazol in 50 ml 2 normaler Natronlauge werden unter Rühren langsam 4,00 g (31,7 mmol) Dimethylsulfat getropft. Es wird 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Ausbeute:

15

1,54 g (69,5 Prozent der Theorie) 3- und 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol als Substanzgemisch.
 Die chromatographische Auftrennung des Substanzgemisches an einer Kieselgelsäule (l = 100 cm; d = 3 cm) mit Chloroform/Methanol 10 : 1 als Laufmittel ergibt:

20

1. Fraktion:

680 mg (45,3 Prozent der Theorie) 3-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol (Rf-Wert 0,53 CHCl₃/CH₃OH 10 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 194 Grad Celsius.

25

2. Fraktion:

380 mg (24,7 Prozent der Theorie) 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol (Rf-Wert 0,37 CHCl₃/CH₃OH 10 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 266 Grad Celsius.

30

Stufe 2: Synthese von 4,5-Diamino-1-methylpyrazoliumhydrogensulfat-hydrat

200 mg (1,41 mmol) 4-Amino-1-methyl-5-nitropyrazol werden in 50 ml absolutem Methanol mit katalytischen Mengen Palladium/Kohlenstoff bei Raumtemperatur und 30 bar hydriert. Nach 17 Stunden ist die Hydrierung beendet. Aus der filtrierten Lösung fällt bei Zugabe von 135 mg (1,41 mmol) konzentrierter Schwefelsäure ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird.

35

Ausbeute:

40 150 mg (46,6 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-methylpyrazolium-hydrogensulfat-hydrat als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 200–201 Grad Celsius (Zers.) (Wasser).

60-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO):

45 $\delta = 7,25$ (s; 1 H)
 7,18–6,20 (s; 8 H; mit D₂O austauschbar)
 3,61 ppm (s; 3 H)

C₄H₁₂N₄O₅S (228,23)
 Berechnet: C 21,05 H 5,30 N 24,55
 Gefunden: C 20,86 H 5,35 N 24,29

50

Beispiel 5: Synthese von 3,4-Diamino-1-methylpyrazol

55 90 mg (0,63 mmol) 3-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol werden in 80 ml absolutem Methanol mit katalytischen Mengen Palladium/Kohlenstoff bei Raumtemperatur und 50 bar hydriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeeengt wurde, fällt aus der filtrierten Lösung bei Zugabe von 124 mg (1,26 mmol) konzentrierter Schwefelsäure ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wird. Nach 17 Stunden ist die Hydrierung beendet.

60

Ausbeute:

100 mg (75,5 Prozent der Theorie) 3,4-Diamino-1-methylpyrazolium-hydrogensulfat als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 214–215 Grad Celsius (Methanol).

65

300-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO):

$\delta = 7,55$ (s; 1 H)
 7,67–7,20 (m; 6 H; mit D₂O austauschbar)